PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 : C07D 235/18, A61K 31/4184, A61P 9/12, 9/10 | A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/43370**

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Juli 2000 (27.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00065

(22) Internationales Anmeldedatum: 7. Januar 2000 (07.01.00)

(30) Prioritätsdaten:
199 01 921.5 19. Januar 1999 (19.01.99) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D–55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: SCHNEIDER, Heinrich [DE/DE]; Tannenweg 13, D–55218 Ingelheim am Rhein (DE).

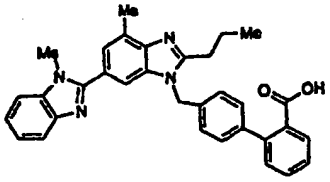
(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, B–Patente, D–55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: TELMISARTAN POLYMORPHS, METHODS FOR PRODUCING SAME AND THEIR USE IN THE PREPARATION OF A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: POLYMORPHE VON TELMISARTAN, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ZUR HERSTELLUNG EINES ARZNEIMITTELS



(I)

(57) Abstract

The invention relates to polymorphs of 4'–[2–n–propyl–4–methyl–6(1– methylbenzimidazol –2–yl) benzimidazol –1–ylmethyl] biphenyl–2–carboxylic acid (INN: telmisartan), and in particular the polymorphous form B of formula (I), characterized by an endothermic peak at 183 ± 2°C during thermal analysis by differential scanning calorimetry. The invention also relates to mixtures of said polymorphs, methods for producing telmisartan containing form B and to the use thereof in the preparation of a medicament.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Polymorphe von 4'–[2–n–Propyl–4–methyl–6–(1– methylbenzimidazol –2–yl) benzimidazol –1–ylmethyl] biphenyl –2–carbonsäure (INN: Telmisartan), insbesondere die polymorphe Form B (I), gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei 183±2° C, Gemische der Polymorphen, Verfahren zur Herstellung von Form B enthaltendem Telmisartan sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

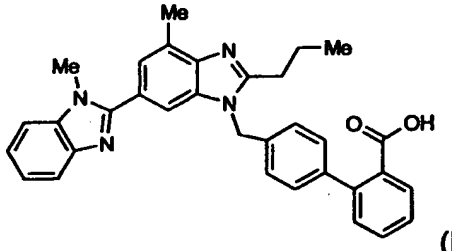
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Polymorphe von Telmisartan, Verfahren zu deren Herstellung und deren Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels

Die Erfindung betrifft Polymorphe von 4'-[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-ylmethyl]biphenyl-2-carbonsäure (INN: Telmisartan), insbesondere die polymorphe Form B, Gemische der Polymorphen, Verfahren zur Herstellung von Form B enthaltendem Telmisartan sowie dessen Verwendung zur Herstellung eines Arzneimittels.

Hintergrund der Erfindung

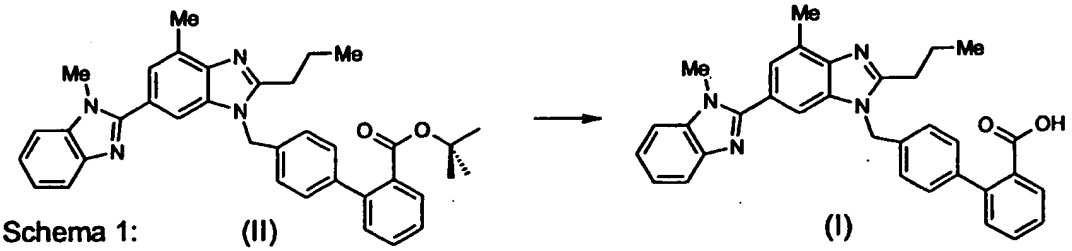
Die Verbindung Telmisartan ist aus dem Europäischen Patent EP 505 314 B1 bekannt und weist die folgende chemische Struktur auf:



(I)

Telmisartan, sowie dessen physiologisch verträgliche Salze, besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Telmisartan stellt einen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere einen Angiotensin-II-Antagonisten dar, der aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften bespielsweise zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Neuropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen sowie von Blasenerkrankungen Verwendung finden kann. Weitere mögliche Therapiegebiete sind der EP 502314 B1 zu entnehmen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Im Zuge der Telmisartan-Synthese wird als abschließender Synthesschritt die Verseifung des tert-Butylesters (II) gemäß Schema 1 durchgeführt.



Schema 1: (II) (I)

Die entsprechende, im Labormaßstab durchführbare experimentelle Arbeitsvorschrift ist der EP 502314 B1 zu entnehmen. Allerdings war eine Übertragung des bereits bekannten Syntheseverfahrens in einen großtechnischen Herstellungsprozess überraschenderweise nicht problemlos durchführbar. Das gemäß Schema 1 großtechnisch synthetisierte Telmisartan fällt nach Aufarbeitung in Form eines Produktes an, welches zur abschließenden Reinigung einem weiteren Kristallisationschritt unterworfen werden muß. Bei besagtem, zwingend erforderlichen Kristallisationsschritt führte die Morphologie des auskristallisierenden Endprodukts zu unvorhergesehenen Schwierigkeiten.

Das in Form langer Nadeln als Feststoff ausfallende Produkt kann nur schwer filtriert, gewaschen und isoliert werden, zeichnet sich ferner aufgrund des Einschlusses von Lösungsmittel durch eine sehr lange Trocknungszeit aus und bildet beim Trocknungsprozess große, sehr harte Brocken. Eine Zerkleinerung dieser Brocken führt zu einem trockenen Pulver welches eine hohe Tendenz zur elekrostatischen Aufladung zeigt und praktisch nicht rieselfähig ist.

Obige, nachteilige Eigenschaften eines Produkts erweisen sich bei der großtechnischen Herstellung einer Verbindung stets als äußerst hinderlich, da sie deren reproduzierbare Bereitstellung in größerer Menge und hoher Reinheit nur unter großen Schwierigkeiten oder zusätzlichem, hohem technischen Aufwand zulassen.

Es ist daher Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Telmisartan in einer Form bereitzustellen, die die großtechnisch durchführbare Synthese, Aufarbeitung, Reinigung und Isolierung von Telmisartan erlaubt, bei der die vorstehend genannten Nachteile überwunden werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, daß Telmisartan als Feststoff in unterschiedlichen Kristallmodifikationen vorliegen kann. Je nach Art des Kristallisationsprozesses ist es in zwei unterschiedliche polymorphe Formen A und B überführbar.

Beim Polymorph A handelt es sich um die gemäß dem Stand der Technik zugängliche Form des Telmisartans, die die vorstehend genannten Schwierigkeiten bei der großtechnischen Herstellung bzw. Reinigung, Isolierung und Trocknung des Produktes verursacht.

Die überraschend gefundene polymorphe Form B des Telmisartans zeigt dagegen nahezu keine Neigung zur elektrostatischen Aufladung, läßt sich hervorragend absaugen, zentrifugieren, waschen und trocknen und ist auch ohne Zerkleinerung rieselfähig.

Zur Herstellung der polymorphen Form B des Telmisartans wird erfindungsgemäß wie folgt vorgegangen.
In einem entsprechend dimensionierten Rührwerksapparat wird Telmisartan-Rohprodukt (kristallisiert beispielsweise aus Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder ähnlichem) gegebenenfalls mit 1-5Gew.-%, bevorzugt mit 3Gew.-% Aktivkohle in einem Lösemittelgemisch bestehend aus Wasser, Ameisensäure und einem geeigneten organischen Lösemittel aufgenommen und anschließend bei erhöhter Temperatur, bevorzugt bei einer Temperatur von 50-90°C, besonders bevorzugt bei 60-80°C gelöst.
Erfindungswesentlich ist der Einsatz des Lösemittelgemisches Ameisensäure/Wasser mit einem organischen Lösemittel welches erfindungsgemäß die folgenden Kriterien erfüllen muß. Es muß zur Bildung einer Lösung mit dem Gemisch Ameisensäure/Wasser befähigt sein Es muß chemisch weitgehend inert gegenüber dem Gemisch Ameisensäure/Wasser sein und es muß vom Gemisch Ameisensäure/Wasser destillativ abtrennbar sein. Verwendung finden können organische Carbonsäureester, Ketone oder Ether. Beispielhaft seien genannt Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat, Ethylformiat, Ethylenglykoldimethylether oder Tetrahydrofuran. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat, THF, besonders bevorzugt ist Ethylacetat.
Das Lösemittelgemisch sollte erfindungsgemäß pro Mol Telmisartan zusammengesetzt sein aus 0.3-0.7 l Wasser, 10-15 Mol Ameisensäure und 0.3-0.9 l des organischen Lösemittels. Bevorzugt ist ein Verhältnis von 0.4-0.6 l Wasser, 11-13 Mol Ameisensäure und 0.4-0.7 l des organischen Lösemittels bezogen auf 1 Mol Telmisartan. Besonders bevorzugt ist ein Verhältnis von ca. 0.5 l Wasser, ca. 11.5-12 Mol Ameisensäure und ca. 0.5 l des organischen Lösemittels bezogen auf 1 Mol Telmisartan.

Erfindungsgemäß wird nach der eingangs genannten Erwärmung die erhaltene Lösung filtriert und mit einem Gemisch des vorstehend genannten organischen Lösemittels mit Ameisensäure nachgewaschen. Pro Mol Telmisartan kann die Waschlösung 0.3-1.0 Mol, bevorzugt 0.4-0.6 Mol, besonders bevorzugt ca. 0.5 Mol Ameisensäure enthalten. Die Menge der Waschlösung bestimmt sich naturgemäß aus der Menge des gelösten Telmisartans. Erfindungsgemäß werden

pro Mol Telmisartan 0.1-0.4, bevorzugt 0.15-0.3, besonders bevorzugt 0.2 l des organischen Lösemittels eingebracht.

Nach Nachwaschen des Filtrationsrückstandes mit vorstehend beschriebener Waschlösung wird unter gleichzeitiger Wasserzudosierung das organische Lösemittel möglichst vollständig abdestilliert. Dabei wird die Temperatur in einem Bereich von 60-100°C, bevorzugt zwischen 70-100°C gehalten. Die insgesammt zudosierte Wassermenge entspricht im Wesentlichen der Gesamtmenge an abdestilliertem Lösemittel. Ein praktisch vollständiges Abdestillieren des organischen Lösemittels ist erfindungsgemäß erwünscht. Entsprechend wird die Destillation soweit geführt, daß auch Wasser, teilweise azeotrop, mit abdestilliert wird. Das abdestillierte organische Lösemittel kann, gegebenenfalls nach Abtrennung der Wasserphase, wieder in Folgeumsetzungen eingesetzt werden.

Zur Fällung des Telmisartan-polymorphen B wird anschließend auf einen Temperaturbereich von 15-60°C, bevorzugt auf 20-30°C abgekühlt, und mit einer Base gefällt. Die Menge an einzusetzender Base ist von der Menge der eingesetzten Ameisensäure abhängig. Bevorzugt werden 0-2 Mol weniger Base zugesetzt als Ameisensäure enthalten ist. Besonders bevorzugt werden 0.3-1.5 Mol weniger Base zugesetzt als Ameisensäure enthalten ist. Höchst bevorzugt werden 0.5-1 Mol weniger Base zugesetzt als Ameisensäure enthalten ist. Als Base kommen sowohl wässrige Lösungen des Kaliumhydroxids, Natriumhydroxids, Lithiumhydroxids oder Ammoniaks in Betracht. Verwendung finden können ferner geeignete organische Basen wie Triethylamin, Diisopropylethylamin oder auch DBU (Diazabicycloundecen). Besonders bevorzugt sind als Basen die vorstehend genannten wässrigen Lösungen des Kaliumhydroxids, Natriumhydroxids, Lithiumhydroxids oder Ammoniaks von denen den wässrigen Lösungen des Ammoniaks eine besondere Bedeutung zukommt.
Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und üblicherweise im Vakuum bei 120-125°C getrocknet.
Ein direkt nach dem Schleudern genommenes und im Labor in dünner Schicht im Umlufttrockenschrank getrocknetes Muster zeigt typischerweise einen Gehalt von 95-99% der Kristallmodifikation B.
Nach dem Zentrifugieren beginnt sich das Produkt, abhängig von Temperatur, pH, Verweildauer und Wassergehalt, bis gegen Ende der Trocknung teilweise in Modifikation A umzuwandeln. Bei Betriebsansätzen werden deshalb nach dem Trocknen Verhältnisses von Form A zu Form B von bestenfalls ca. 10:90, aber auch Verhältnisse von 60:40 erhalten.

Allerdings garantiert auch ein derart niedriger Gehalt an Form B die bei der großtechnischen Herstellung erforderlichen positiven Eigenschaften des Produkts (z.B. geringe Tendenz zur elektrostatischen Aufladung, geringe Tendenz zur Verklumpung, Rieselfähigkeit etc.). Erfindungswesentlich beim vorstehend genannten Kristallisationsprozess ist, daß zunächst lediglich Form B mit ihrer charakteristischen makroskopischen Kristallform entsteht. Diese makroskopische Kristallform bleibt unter den Trocknungsbedingungen trotz partieller mikroskopischer Umformung in Form A weitgehend erhalten.

Weitere sehr vorteilhafte Aspekte der erfindungsgemäßen Vorgehensweise sind die hohe Raum-Zeit-Ausbeute beim vorliegenden Prozess sowie die hohe Ausbeute an Telmisartan-Reinprodukt, welches fast quantitativ isoliert werden kann.

Das nach dem aus dem Stand der Technik bekannten Herstellungsverfahren erhältliche Telmisartan der Form A unterscheidet sich von erfindungsgemäß zugänglichen Telmisartan, welches durch einen Gehalt an polymporpher Form B gekennzeichnet ist, in den bereits eingangs erwähnten, vorteilhaften Produkteigenschaften. Weitere Unterscheidungsmerkmale werden im Folgenden beschrieben.

Telmisartan der Form A kristallisiert in langen, feinen bzw. dünnen Nadeln, die filzartig aneinanderhaften. Die Kristallmodifikation des Telmisartans der Form B bildet sehr kompakte, würfel- bis kugelförmige Kristalle aus, die sand- oder kieselgelartiges Rieselverhalten aufweisen.

Die beiden Polymorphen Formen A und B des Telmisartans unterscheiden sich stark in ihrem Schmelzpunkt. Form B schmilzt bei 183+/-2°C (bestimmt über DSC), Form A bei 269+/-2°C (bestimmt über DSC). Nach dem Schmelzen kristallisiert die niedrig schmelzendere Form B des Telmisartans als Form A wieder aus. Dies findet seinen Niederschlag beispielsweise darin, daß dem mittels DSC bestimmten endothermen Maximum bei 183+/-2°C ein charakteristisches exothermes Maximum folgt, das die Kristallisation der Schmelze der Form B in die hochschmelzende Form A wiederspiegelt. Die mit einem Mettler DSC-20, TA8000 System erhaltenen DSC-Diagramme (DSC=Differential Scanning Calorimetry) sind in Figur 1 dargestellt.

Die Polymorphen A und B unterscheiden sich ebenfalls in ihrem IR-Spektrum. Aufgrund dieser Unterscheidung läßt sich die IR-Spektroskopie gegebenenfalls zur quantitativen Bestimmung des Verhältnisses der beiden Kristallmodifikationen nach der Trocknung im Endprodukt nutzen. Reines Polymorph A weist im IR-Spektrum

eine charakteristische Bande bei 815cm^{-1} auf. Beim Polymorph B ist diese Schwingung auf 830cm^{-1} verschoben. Da diese beiden charkteristischen Banden der Polymorphe A und B weit genug voneinander separiert sind, sind sie zur vorstehend genannten quantitativen Bestimmung des Verhältnisses der beiden Kristallmodifikationen besonders geeignet.
Die IR-spektroskopische Charakterisierung der beiden polymorphen Formen A und B erfolgte mit dem Nicolet FTIR Spectrometer Magna - IR 550 in KBr (2.5µmol pro 300 mg KBr; Nicolet software package OMNIC, version 1.20).

Die nachfolgenden Beispiele dienen der Illustration exemplarisch durchgeführter Reinigungs- und Kristallisationsverfahren zur Herstellung der polymorphen Form B des Telmisartan. Sie sind lediglich als mögliche, exemplarisch dargestellte Vorgehensweisen zu verstehen, ohne die Erfindung auf deren Inhalt zu beschränken.

Beispiel 1

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 205,6 kg Telmisartan-Umkristallisat (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 6,2 kg Aktivkohle, 205,6 l Wasser, 211,6 kg Ameisensäure (99-100%-ig) und 205,6 l Ethylacetat eingebracht. Es wird ca. 1 h bei 70 – 80°C gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit einem Gemisch aus 82,2 l Ethylacetat und 9,2 kg Ameisensäure (99-100%-ig) nachgewaschen. Unter gleichzeitigem Eindosieren von 308 l Wasser destilliert man bei 80 - 100°C ca. 308 l Lösungsmittel ab. Danach wird auf 20 – 30°C abgekühlt und durch Eindosieren von 313 kg 25 %iger Ammoniaklösung gefällt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und bei 120-125°C getrocknet.
Ausbeute : 200 kg Telmisartan (97,3 % d. Th.)

Beispiel 2

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 185 kg Telmisartan-Umkristallisat (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 5,6 kg Aktivkohle, 185 l Wasser, 190,4 kg Ameisensäure (99-100%-ig) und 185 l Tetrahydrofuran eingebracht. Es wird ca. 1 h bei 60 – 70°C gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit einem Gemisch aus 74 l Tetrahydrofuran und 8,3 kg Ameisensäure (99-100%-ig) nachgewaschen. Unter gleichzeitigem Eindosieren von 278 l Wasser destilliert man bei 70 - 100°C ca. 278 l Lösungsmittel ab. Danach wird auf 20 - 30°C abgekühlt und durch Eindosieren von 281,5 kg 25

%iger Ammoniaklösung gefällt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und bei
120-125°C getrocknet.
Ausbeute : 180 kg Telmisartan (97,3 % d. Th.)

Beispiel 3

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 185 kg Telmisartan-Umkristallisat (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 5,6 kg Aktivkohle, 185 l Wasser, 190,4 kg Ameisensäure (99-100%-ig) und 185 l Methylethylketon eingebracht. Es wird ca. 1 h bei 60 – 70°C gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit einem Gemisch aus 74 l Methylethylketon und 8,3 kg Ameisensäure (99-100%-ig) nachgewaschen. Unter gleichzeitigem Eindosieren von 278 l Wasser destilliert man bei 80 -100°C ca. 278 l Lösungsmittel ab. Danach wird auf 20 -30°C abgekühlt und durch Eindosieren von 281,5 kg 25 %iger Ammoniaklösung gefällt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit Wasser gewaschen und bei 120-125°C getrocknet.
Ausbeute : 178 kg Telmisartan (96,2 % d. Th.)

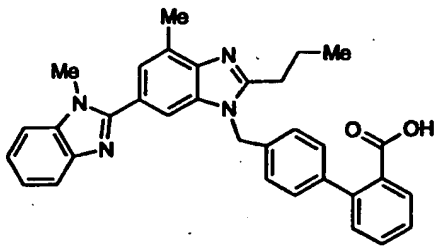
Vergleichsbeispiel

In einen 1200 l-Rührwerksapparat werden 150 kg Telmisartan (umkristallisiert aus Dimethylformamid oder Dimethylacetamid), 7,5 kg Aktivkohle, 750 l Ethanol und 30 kg 25 %ige wäßrige Ammoniaklösung eingebracht. Es wird ca. 1 h gerührt und dann in einen weiteren 1200 l-Rührwerksapparat filtriert und mit 150 l Ethanol nachgewaschen. Man erhitzt auf 70 – 80°C, gibt 35 kg Eisessig zu und rührt noch 1,5 – 2 h bei 75 – 80 °C. Danach wird auf 0 – 10 °C abgekühlt und nochmals 2 h gerührt. Das ausgefallene Produkt wird abgeschleudert, mit 300 l Ethanol und mit 300 l Wasser gewaschen und bei 70 - 90°C getrocknet.
Ausbeute : 135 kg Telmisartan (90 % d. Th.) reine Form A

Telmisartan fällt im erfindungsgemäßen Herstellungsprozess aufgrund der teilweisen Umwandlung der polymorphen Form B in die polymorphe Form A während des Trocknungsvorgangs als Reinsubstanz in einem Gemisch zweier polymorpher Formen an. Dies hat allerdings keinen Einfluß auf die Eigenschaften des Arzneimittels, denn beispielsweise im Rahmen der Herstellung von Telmisartan-Tabletten wird das Gemisch der Polymorphen Formen A und B in 0.1 N NaOH-Lösung gelöst und über Sprühtrocknung in ein homogenes und vollständig amorphes Granulat überführt, welches anschließend den weiteren Tablettenfertigungsschritten zugeführt wird. Für weitergehende, detailliertere Angaben bezüglich der Verwendung der erfindungsgemäßen Produkte zur Herstellung eines Arzneimittels sei auf die EP 502314 B1 verwiesen, auf die an dieser Stelle inhaltlich Bezug genommen wird.

Patentansprüche

1) Polymorphe Kristallmodifikation B (Form B) des Telmisartans (Formel I),



(I)

gekennzeichnet durch ein bei der thermischen Analyse mittels DSC auftretendes endothermes Maximum bei 183±2°C.

2) Telmisartan, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Form B gemäß Anspruch 1.

3) Verfahren zur Herstellung von Telmisartan gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß
a) Telmisartan in einem Lösemittelgemisch bestehend aus Wasser, Ameisensäure und einem damit mischbaren organischen Lösemittel, aufgenommen, erwärmt und die erhaltene Lösung anschließend filtriert wird,
b) das organische Lösemittel – gegebenenfalls unter gleichzeitiger Zudosierung von Wasser - abdestilliert wird,
c) das Telmisartan Form B aus der verbleibenden Lösung durch Zugabe einer Base gefällt wird und
d) das ausgefallene Produkt abgeschleudert, gewaschen und getrocknet wird.

4) Verfahren gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel organische Carbonsäureester, Ketone oder Ether eingesetzt werden.

5) Verfahren gemäß Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat, Ethylformiat, Ethylenglykoldimethylether oder Tetrahydrofuran eingesetzt werden.

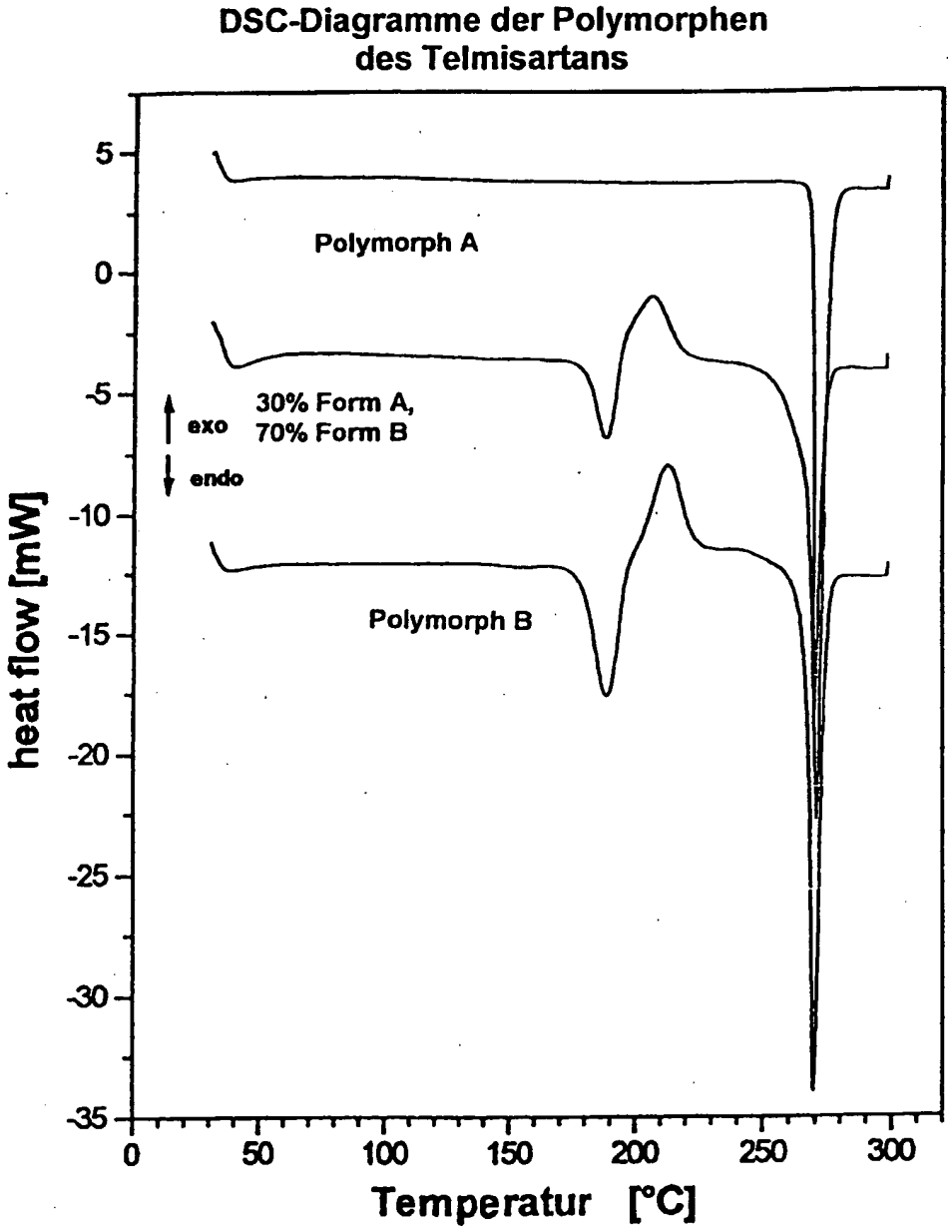
6) Verfahren gemäß Anspruch 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel Aceton, Methylethylketon, Methylacetat, Ethylacetat oder Tetrahydrofuran eingesetzt werden.

7) Verfahren gemäß Anspruch 3, 4, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß als organisches Lösemittel Ethylacetat eingesetzt wird.

8) Verfahren gemäß Anspruch 3, 4, 5, 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Base Ammoniak verwendet wird.

9) Verwendung von Telmisartan gemäß Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung eines Arzneimittels.

Fig. 1:


DSC-Diagramme der Polymorphen
des Telmisartans
Polymorph A
30% Form A,
70% Form B
exo
endo
Polymorph B
heat flow [mW]
Temperatur [°C]
5
0
-5
-10
-15
-20
-25
-30
-35
0
50
100
150
200
250
300

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte .onal Application No
PCT/EP 00/00065

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D235/18 A61K31/4184 A61P9/12 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 502 314 A (THOMAE GMBH DR K) 9 September 1992 (1992-09-09) cited in the application page 23 -page 24; example 9	1-9
A	RIES U J ET AL: "6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity, and structure-activity relationships" J. MED. CHEM. , vol. 36, no. 25, 1993, pages 4040-4051, XP002135628 page 4049, paragraph 6	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
13 April 2000	08/05/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fink, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Inter. onal Application No
PCT/EP 00/00065

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0502314 A	09-09-1992	DE 4103492 A	08-10-1992
		DE 4117121 A	17-12-1992
		DE 4137812 A	19-05-1993
		AT 166346 T	15-06-1998
		AU 655794 B	12-01-1995
		AU 1070792 A	13-08-1992
		BG 62309 B	30-07-1999
		CA 2060624 A	07-08-1992
		CS 9200306 A	12-08-1992
		DE 59209330 D	25-06-1998
		ES 2118095 T	16-09-1998
		FI 920486 A	07-08-1992
		HK 1011145 A	02-07-1999
		HR 940752 A	30-04-1997
		HU 217084 B	29-11-1999
		HU 9500157 A	28-11-1995
		IL 100864 A	19-01-1996
		JP 2709225 B	04-02-1998
		JP 4346978 A	02-12-1992
		LU 90372 A	12-05-1999
		MX 9200509 A	01-08-1992
		NO 301585 B	17-11-1997
		NZ 241515 A	26-10-1994
		PL 169675 B	30-08-1996
		SG 50481 A	20-07-1998
		SI 9210098 A	31-12-1994
		SK 279261 B	05-08-1998
		RU 2053229 C	27-01-1996
		US 5594003 A	14-01-1997
		US 5602127 A	11-02-1997
		US 5614519 A	25-03-1997
		US 5591762 A	07-01-1997
		ZA 9200816 A	05-07-1993
		EP 0543263 A	26-05-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. onales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00065

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D235/18 A61K31/4184 A61P9/12 A61P9/10

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 502 314 A (THOMAE GMBH DR K) 9. September 1992 (1992-09-09) in der Anmeldung erwähnt Seite 23 -Seite 24; Beispiel 9	1-9
A	RIES U J ET AL: "6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: synthesis, biological activity, and structure-activity relationships" J. MED. CHEM. , Bd. 36, Nr. 25, 1993, Seiten 4040-4051, XP002135628 Seite 4049, Absatz 6	1-9

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
13. April 2000	08/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Fink, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00065

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0502314 A	09-09-1992	DE 4103492 A	08-10-1992
		DE 4117121 A	17-12-1992
		DE 4137812 A	19-05-1993
		AT 166346 T	15-06-1998
		AU 655794 B	12-01-1995
		AU 1070792 A	13-08-1992
		BG 62309 B	30-07-1999
		CA 2060624 A	07-08-1992
		CS 9200306 A	12-08-1992
		DE 59209330 D	25-06-1998
		ES 2118095 T	16-09-1998
		FI 920486 A	07-08-1992
		HK 1011145 A	02-07-1999
		HR 940752 A	30-04-1997
		HU 217084 B	29-11-1999
		HU 9500157 A	28-11-1995
		IL 100864 A	19-01-1996
		JP 2709225 B	04-02-1998
		JP 4346978 A	02-12-1992
		LU 90372 A	12-05-1999
		MX 9200509 A	01-08-1992
		NO 301585 B	17-11-1997
		NZ 241515 A	26-10-1994
		PL 169675 B	30-08-1996
		SG 50481 A	20-07-1998
		SI 9210098 A	31-12-1994
		SK 279261 B	05-08-1998
		RU 2053229 C	27-01-1996
		US 5594003 A	14-01-1997
		US 5602127 A	11-02-1997
		US 5614519 A	25-03-1997
		US 5591762 A	07-01-1997
		ZA 9200816 A	05-07-1993
		EP 0543263 A	26-05-1993